Aus der II. medizinischen Universitätsklinik München.
(Vorstand: Prof. Friedrich von Müller.)

Lane Medical Library

Ueber intravenöse Digilanidtherapie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der hohen medizinischen Fakultät der Universität München
vorgelegt von

Elisabeth von Felsenbrunn

Juni 1934

J. F. LEHMANNS VERLAG * MÜNCHEN 1934

Aus der II. medizinischen Universitätsklinik München.
(Vorstand: Prof. Friedrich von Müller.)

Ueber intravenöse Digilanidtherapie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der hohen medizinischen Fakultät der Universität München
vorgelegt von

Elisabeth von Felsenbrunn

Juni 1934

J. F. LEHMANNS VERLAG * MÜNCHEN 1934

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153312_0177

Unsere bisherigen Digitalispräparate entstammten mit wenigen Ausnahmen der Digitalis purpurea. Nun fanden A. Stoll und W. Kreis in der **Digitalis lanata,** einer besonders in Ungarn vorkommenden Fingerhutart, ein isomorph kristallisiertes Gemisch von 3 Glykosiden, das sie sowohl in seinen einzelnen Bestandteilen als auch in seiner Gesamtheit rein darstellten und chemisch definierten. Es gelang ihnen durch besondere Extraktionsmethoden, jede enzymatische und chemische Spaltung fernzuhalten und die 3 herzwirksamen Glykoside des Digilanid (A, B und C) so vereinigt zu lassen, wie sie im Digitalisinfus enthalten sind. Das Digilanid kann somit nach Rothlin vom pharmakologischen und chemisch-pharmazeutischen Standpunkt aus als ein „kristallisiertes Infus" der Digitalis lanata angesehen werden, dessen Vorzüge in der Reinheit, Haltbarkeit und Konstanz bestehen, Eigenschaften, die dem galenischen Extraktpräparat fehlen. In seiner Gesamtwirkung kann das Digilanid zu den eigentlichen Digitaliskörpern gerechnet werden, da es hinsichtlich seines Kumulationsvermögens zwischen Strophanthin und Digitoxin einzureihen ist.

Schon 1933 haben Hochrein und Lechleitner auf Grund ihrer Erfahrungen an der Leipziger medizinischen Universitätsklinik die gute Dosierbarkeit und Wirkung des Digilanid beschrieben, das sie in seiner peroralen Form als Tropflösung und dragierte Tabletten anwandten. Sie erreichten bei ihren kreislaufinsuffizienten Kranken eine volle Digitaliswirkung ohne unangenehme Nebenerscheinungen durch tägliche Gaben von 3mal 10 bis 3mal 20 Tropfen während 5 bis 10 Tagen. Dragierte Tabletten und Suppositorien dosierten sie der Tropflösung entsprechend.

Nach den guten Erfahrungen von Hochrein und Lechleitner mit den peroralen Formen, haben die Sandoz-Werke **Ampullen zur intravenösen Darreichung** herausgebracht. Diese Anwendungsform des Digilanid ist neu, weshalb wir sie einer klinischen Prüfung unterzogen.

Während der letzten 8 Monate konnten wir Digilanid intravenös an 23 Kranken anwenden, gleichzeitig mit den beiden anderen Anwendungsformen, so daß wir in der Lage sind, die Vorzüge der intravenösen Applikation gegenüber den beiden anderen Darreichungsarten in allen Einzelheiten zu beobachten.

Die folgende Tabelle zeigt die **üblichen Tagesmengen** von Digilanid:

3 × 1 Tablette zu 0,25 mg	= 0,75 mg
3 × 15 Tropfen (30 Tr. = 1 ccm = 0,5 mg)	= 0,75 mg
2 × 1 Zäpfchen zu 0,5 mg	= 1,00 mg
1 Ampulle zu 4 ccm (1 ccm = 0,2 mg)	= 0,80 mg

Nach Rothlins Befunden entspricht 1 mg Digilanid 400 Froschdosen. Bekanntlich enthalten 0,1 g der Folia digitalis titrata ungefähr 150 Froschdosen. Will man auf dieser Basis einen Vergleich vornehmen, so entspricht 1 mg Digilanid etwa 0,27 g Folia digitalis titrata, ein Verhältnis, das auch den in der Therapie üblichen Dosen beider Präparate entspricht.

Grundsätzlich wurde bei allen Kranken vor Beginn der Digilanidbehandlung eine mehrtägige Periode absoluter Bettruhe vorgeschaltet, um den eventuellen Einfluß der Bettruhe auf das kranke Herz bei der Beurteilung der Digilanidwirkung entsprechend in Abzug bringen zu können.

Unter den an unserer Klinik mit Digilanid intravenös behandelten Kranken waren 19 Frauen im Alter zwischen 21 und 80 Jahren und 4 Männer zwischen 57 und 82 Jahren. Bis auf 3 Kranke mit Pneumonie ohne Insuffizienzerscheinungen, bei denen wir das Digilanid prophylaktisch gaben, bestand die Krankenschaft aus sehr schwer Kreislaufdekompensierten. Es handelte sich teils um dekompensierte Klappenfehler, teils um muskuläre Herzinsuffizienzen. Die Mehrzahl der Kranken, die schon in der Ruhe unter starken Atembeschwerden litten, wiesen hochgradige Stauungserscheinungen an den Thorax- und Abdominalorganen oder Oedeme, im allgemeinen beides auf.

Die **Verträglichkeit** bei der intravenösen Anwendung des Digilanid ist bei unseren Fällen als außerordentlich gut zu bezeichnen. In einem einzigen Fall waren wir gezwungen, diese Behandlung abzubrechen, da die Kranke anginöse Beschwerden bekam, die regelmäßig bei jeder neuen Injektion wieder auftraten. Es handelte sich dabei um eine absolute Arhythmie auf sklerotischer Grundlage. Daß Anfälle von Angina pectoris bei Digitalisbehandlung vorkommen, ist uns durch die Arbeiten von Hochrein und Morawitz bekannt. Diese anginösen Zustände sind dabei nicht dem Digilanid zuzuschreiben, sondern können bei Anwendung jedes beliebigen Digitalispräparates gelegentlich auftreten und sind auf die Digitalis als solche zurückzuführen.

Bei unseren Kranken injizierten wir 0,8 mg = 4 ccm Digilanid pro die bis zum Eintritt der vollen Digitaliswirkung, die nach 2—4 Tagen vorhanden war. In vielen Fällen zeigte das Digilanid einen mehrere Tage anhaltenden Effekt, so daß es möglich war, nach mehreren Injektionen Intervalle bis zu 7 Tagen einzuschieben.

Die Wirkung der intravenösen Injektionen beurteilten wir nach der Pulssenkung, d. h. ob überhaupt, in welchem Ausmaß und in welchem Zwischenraum nach der Einspritzung eine Abnahme der Frequenz auftrat, ferner nach dem Beginn und der Größe der Diurese, als deren Maß wir besonders die Gewichtsabnahme berücksichtigten, und zwar deshalb, weil die oft schwerkanken Patienten unter sich ließen und dadurch eine zuverlässige Sammlung der Urinmengen unmöglich machten.

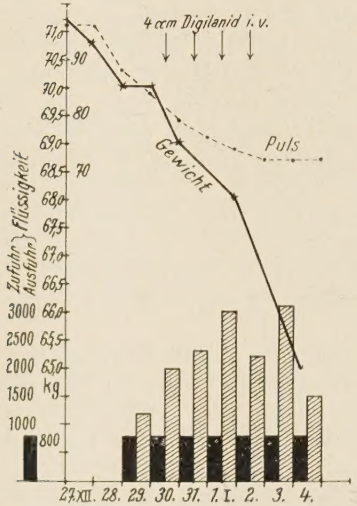
In der Mehrzahl der Fälle konnten wir bereits nach 24 Stunden das Einsetzen der Diurese und gleichzeitig eine merkliche Pulssenkung verzeichnen. Selten verzögerte sich beides zusammen; in 4 Fällen fehlte der diuretische Effekt, in 5 Fällen war keine genügende Senkung des Pulses wahrzunehmen.

Bei 20 Kranken, von denen über die Hälfte Oedeme aufwiesen, trat die diuretische Wirkung in 13 Fällen 24 Stunden nach der 1. Injektion ein. Sie hielt selten über 24 Stunden an. In 3 Fällen begann die Harnflut erst nach 2—4 Tagen. In 4 Fällen war mit Digilanid allein keine Diurese zu erzielen. In diesen letzten Fällen waren wir daher genötigt, die Digilanidbehandlung mit den eigentlichen Diureticis wie Euphyllin oder Salyrgan zu kombinieren.

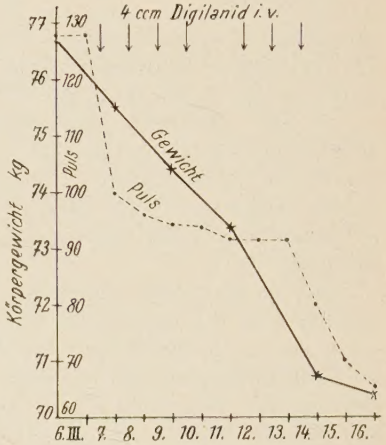
Als **Beispiel** für die Wirkung des Digilanid seien hier 2 Krankengeschichten angeführt und sei durch entsprechende Kurven speziell der Effekt auf Diurese (Gewicht) und Puls illustriert. Hinzugefügt sei, daß bei den übrigen Fällen im wesentlichen dieselben Resultate erzielt wurden.

Fall 1. H. H., 82j. Mann. Absolute Arhythmie, periphere Sklerose. War bis vor 4 Jahren stets gesund, zu dieser Zeit stellten sich Herzbeschwerden, zunehmende Atemnot und Schwellung der unteren Extremitäten ein. Während der letzten Monate Verschlimmerung des Befindens, besonders durch hinzugekommenen quälenden Husten, weshalb sich der Kranke am 27. 12. 1933 in unsere Klinik einweisen ließ. Der Aufnahmebefund ergab eine schwere Zyanose des Gesichts und der Extremitäten und hochgradige Oedeme an den abhängigen Partien. Das Abdomen war aufgetrieben, die Leber reichte gut handbreit bis unter den Rippenbogen und war von vermehrter Konsistenz. Ueber den Lungen war Giemen und Schnurren zu hören. Das Herz war nach beiden Seiten stark verbreitert, die Aktion hypertrophisch. Klappender 2. Pulmonalton und lautes systolisches Geräusch mit Maximum über Spitze und Pulmonalis. Puls beschleunigt und absolut arhythmisch.

Nach dreitägiger strenger Bettruhe, bei welcher lediglich Brustwickel und Dilaudidsuppositorien gegeben wurden, erfolgte eine Gewichtsabnahme von 1,5 kg. Darauf begann die intravenöse Digilanidbehandlung. Es wurden an 4 aufeinanderfolgenden Tagen je 4 ccm injiziert. Nach der 2. Injektion setzte eine starke Diurese ein. Bei anschließender rektaler Digilanidtherapie bleibt der Kranke gut kompensiert, auch nachdem ein Erysipel mit hohen Temperaturen hinzutritt. Oedeme traten nicht wieder auf. (Kurve 1.)



Kurve 1. H. H.



Kurve 2. J. F.

Fall 2. I. F., 57 J. alter Mann. Muskuläre Herzinsuffizienz, absolute Arhythmie. Anamnestisch sich mehrfach wiederholende Polyarthritis rheumatica. Seit 1932 Atembeschwerden, die ständig zunahmen, so daß in den letzten Jahren Treppensteigen unmöglich wurde. In der letzten Zeit starke Schwellung der Beine. Der Kranke wurde deshalb am 6. III. 1934 in die Klinik eingewiesen. Wegen der Schwere des Zustandes mußte schon nach 24 Stunden mit der Digilanidbehandlung begonnen werden. Die Wirkung auf die Gewichtsabnahme und Pulssenkung war bereits nach der 1. Injektion von 4 ccm Digilanid ersichtlich. Da der Kranke ständig unter sich ließ, konnte die Ausscheidungsmenge nie gemessen werden. Die Flüssigkeitszufuhr betrug 800 ccm pro die. (Kurve 2.)

In Uebereinstimmung mit Hochrein und Lechleitner fanden auch wir keine für die Beurteilung der Digilanidwirkung verwertbare Blutdruckänderung, da weder die absoluten noch die Amplitudenwerte eindeutig beeinflußt wurden.

Ebenfalls konnte uns das **Elektrokardiogramm** für die Beurteilung der Digilanidwirkung keine Dienste leisten. Kon-

form mit anderen neueren Autoren stellten wir nämlich fest, daß das Elektrokardiogramm an sich zur Testierung des Digitaliseffektes nicht geeignet ist. Daß wir keine Rhythmisierung des Pulses bei der intravenösen Digilanidbehandlung sahen, liegt in der Auswahl der Fälle begründet. Die lange Zeit, die die Arhythmien bereits bestanden, und deren Schwere machten ihre therapeutische Beeinflussung durch Digitalis von vornherein ganz unwahrscheinlich. Daß prinzipiell eine Rhythmisierung durch Digilanid ebenso wie durch andere gut wirksame Digitalispräparate möglich ist, sahen wir in 2 Fällen von erst ganz kurz bestehender, akut aufgetretener, absoluter Arhythmie, die wir mit peroralen Digilanidgaben behandelten.

Nicht zuletzt sei erwähnt, daß sich das **subjektive Befinden** unserer Kranken, die fast alle von schwerer Atemnot selbst bei völliger Bettruhe gequält waren, schon in kurzer Zeit, manchmal bereits nach Stunden, auffallend besserte: Die Dyspnoe ließ nach, das Beklemmungsgefühl schwand und die Kranken fühlten sich von ihrem schweren Druck erleichtert.

Das Digilanid ist wegen seiner prompten Wirkung, die besonders bei seiner intravenösen Anwendung der Strophanthinwirkung nahe kommt — ohne nach unseren Erfahrungen die Gefährlichkeit des Strophanthins zu besitzen — eine entschiedene Bereicherung unserer therapeutischen Herzmittel. Einen weiteren Vorteil sehen wir darin, daß es deshalb mit der Digilanidbehandlung auch bei schwer dekompensierten Herzkranken gelingt, eine volle Digitalisbehandlung durchzuführen, ohne das Mittel zu wechseln, wie es bisher bei der intravenösen Strophanthinbehandlung mit nachfolgender Digitalisierung notwendig war. Der Praktiker braucht nicht mehr zweimal mühsam die therapeutische Dosis am selben Kranken zu suchen, er vermeidet damit einmal mehr die Gefahr der Unverträglichkeit eines Präparates und der sich daraus ergebenden Folgen auf den Kreislauf.

Daß die Umstellung von der intravenösen auf die perorale Behandlung mühelos erfolgen kann, haben wir bei unseren intravenös behandelten Kranken, die wir ohne Ausnahme mit Erfolg peroral weiterbehandelten, gesehen. Wir machten dabei die Erfahrung, daß auch bei ursprünglich schwer dekompensierten Kranken, wenn erst einmal durch intravenöse Digilanidgaben die Kompensation des Kreislaufs erreicht war, diese mit den gleichen oder sogar geringeren peroralen Dosen aufrechterhalten werden konnte.

Wir stimmen also bezüglich der Dosierung mit den Angaben von Hochrein und Lechleitner vollkommen überein, ebenso können wir die Angaben dieser Autoren über

Verträglichkeit, Eintritt und Ausmaß der Diurese bei peroral angewandtem Digilanid bei insgesamt 34 Kranken in vollem Umfang bestätigen. Wir glauben daher, von einer Veröffentlichung der zuletzt erwähnten Fälle im einzelnen absehen zu können.

Zusammenfassung:

Die Vorzüge der intravenösen Digilanid-Darreichung, beobachtet bei 23 schwer dekompensierten Herzkranken, liegen in folgendem:

1. Digilanid wirkt intravenös rascher als die früheren Digitalispräparate.
2. Das intravenös zugeführte Digilanid wird von den Kranken ausgezeichnet vertragen.
3. Im Vergleich zum Strophanthin ist die Digilanidinjektion viel weniger giftig bei fast gleichwertiger, wenn auch weniger schneller Wirkung.
4. Es ist von Vorteil, die Herzbehandlung auch bei schweren Fällen mit intravenösen Digilanidgaben einleiten und dann mit oraler oder rektaler Gabe des gleichen Präparates weiterführen zu können, denn der bisher nötige Wechsel vom Strophanthin auf die Digitalis bringt stets eine gewisse Unsicherheit in der Dosierung und Wirkung mit sich. Als geeignete Dosierung erwies sich die Injektion von 4 ccm (= 0,8 mg), welche an 3—4 aufeinanderfolgenden Tagen wiederholt wird; je nach dem Zustand des Kranken folgt dann eine Pause von einigen Tagen, nach welcher man den gleichen Turnus wiederholt oder auf orale Digilanidgaben übergeht.

Schrifttum:

M. Hochrein u. H. Lechleitner: Zur Klinik der Digitaliswirkung, Münch. med. Wschr. 1933, Nr. 19, S. 727. — A. Stoll u. W. Kreis: Ueber genuine Digitalisglykoside, Münch. med. Wschr. 1933, Nr. 19, S. 723. — E. Rothlin: Zur Pharmakologie des Digilanid, Münch. med. Wschr. 1933, Nr. 19, S. 726. — M. Hochrein: Gefahren und Schädigungen durch fehlerhafte Digitalisierung. Fortschr. Ther. 9. Jahrg. 1933, Heft 9.

Für die Ueberlassung des Themas und Unterstützung bei dieser Arbeit bin ich Herrn Geheimrat von Müller und Herrn Dr. Poczka zu großem Dank verpflichtet.

Ich wurde am 25. Oktober 1899 als Tochter des 1918 verstorbenen Mathematikers Hugo Déri-dell'Acqua zu Wien geboren, wo ich von 1906—1915 Volksschule und Lyzeum mit Obersekundareife als Abschlußprüfung besuchte. 1916—20 Gesangstudium, 1921/22 Privatsekretärin, 1923—25 Ausbildung als technische Assistentin und staatliche Prüfung in Jena, bis 1928 als technische Assistentin tätig, 1928 Beginn des Studiums der Medizin, 1929 Prüfung „zur Zulassung zum Studium ohne Reifeprüfung" in Berlin und Latinum, 1930 Physikum in Freiburg i. Br., von da ab in München. Staatsexamen München 1933.

E. Mühlthaler's Buch- und Kunstdruckerei G.m.b.H., München 2 NW